



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2010

Polymedikation und Wechselwirkungen: Medikamente bei älteren Patienten richtig dosieren

Corti, N ; Grimm, V ; Kullak-Ublick, G A

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-56050>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Corti, N; Grimm, V; Kullak-Ublick, G A (2010). Polymedikation und Wechselwirkungen: Medikamente bei älteren Patienten richtig dosieren. *Zahnarzt Praxis*, (2):1-6.

Dosierung von Medikamenten bei älteren Patienten

Natascia Corti, Veronika Grimm, Gerd Kullak-Ublick, Zürich

Hochbetagte Patienten stellen in Bezug auf die Pharmakotherapie ein besonderes Patientengut dar. Physiologischen Veränderungen im Alter können den Arzneimittelmetabolismus und damit die Arzneimittelwirkung wesentlich beeinflussen. Eine altersbedingte oder krankheitsbedingte Funktionseinschränkung der primären Arzneimittel-metabolisierenden Organe wie Leber und Niere erfordern oft eine Dosisanpassung der entsprechenden Medikamente. Mit der Polymorbidität im Alter nimmt die Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Medikamente zu und mit der Zahl der Medikamente steigt das Risiko für schwerwiegende Arzneimittelwechselwirkungen überproportional an. Die über 65-jährigen machen ca. 13% der Weltbevölkerung aus und konsumieren bis 40% des gesamten Arzneimittelverbrauchs [1]. Ungefähr 25% der Medikamente, die ältere Menschen einnehmen, können Wechselwirkungen mit den im zahnärztlichen Alltag verabreichten Arzneistoffen eingehen [2]. Auch kann eine bestehende Grunderkrankung des Patienten die Wirkung des Medikamentes verstärken, und umgekehrt kann ein Medikament die Symptome der Grunderkrankung beeinflussen [3]. Um das geeignete Medikament in der richtigen Dosierung zu wählen und damit unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden, muss sich der Zahnarzt also bei der medikamentösen Behandlung von älteren Patienten über die altersbedingten physiologischen Veränderungen, die aktuellen Diagnosen und die aktuell eingenommenen Medikamente im Klaren sein.

Physiologische Veränderungen im Alter und Einfluss auf den Medikamentenmetabolismus

Altersbedingte Veränderungen können die Resorption, die Verteilung in die verschiedenen Körperkompartimente, den Metabolismus und die Elimination einer Substanz beeinflussen (Tabelle 1). Durch verminderte Magensäureproduktion im Alter können bestimmte Substanzen in der Absorption beeinträchtigt sein. Durch Zunahme des Körperfettanteiles nimmt das Verteilungsvolumen lipophiler Substanzen zu, was zu verminderten Plasmakonzentrationen und einer verlängerten Halbwertszeit führen kann. Aufgrund der Abnahme des Gesamtkörperwassers nimmt das Verteilungsvolumen von wasserlöslichen Medikamenten ab, weshalb höhere Spitzenkonzentrationen auftreten können. Der reduzierte Plasmaprotein- bzw. Albumingehalt im Alter hat eine höhere freie Konzentration von stark proteingebundenen Substanzen zur Folge, was ebenfalls die Wirkung verstärken kann. Durch erhöhte Durchlässigkeit der Bluthirnschranke können ZNS-wirksame Stoffe bei älteren Patienten eine verstärkte oder veränderte Wirkung zeigen. Von erhöhten Plasmakonzentrationen von vorwiegend hepatisch eliminierten Substanzen mit hoher Extraktionsrate ist auszugehen, weil die Leberdurchblutung und die Lebermasse im hohen Alter abnehmen. Bei vorwiegend über die Leber metabolisierten Medikamenten sollte deshalb grundsätzlich mit der halben Dosis begonnen werden. Mit zunehmendem Alter verringert sich auch die Nierendurchblutung, die glomeruläre Filtrationsrate und die tubuläre Sekretion nehmen ab, was mit einer verminderten Elimination von vorwiegend über die Niere ausgeschiedenen Medikamente und zum Teil auch deren aktiven Metaboliten (z.B. Norpethidin) einhergeht. Die Nierenfunktion sollte beim alten Menschen nicht durch eine alleinige

Kreatinin-Bestimmung geschätzt werden, da die Muskelmasse im Alter deutlich abnimmt und hochnormale Kreatinin-Werte trotz ungenügender Nierenfunktion vorliegen können. Durch Berechnung der renalen Clearance mittels der Cockcroft und Gault- oder der MDRD (Modifikation of Diet in Renal Disease)-Formel (Bild 1) kann die tatsächliche Nierenfunktion ermittelt werden, und die Dosis entsprechend angepasst werden.

Wechselwirkung von Medikamenten mit der Grunderkrankung und der bestehenden Pharmakotherapie

Ältere Menschen leiden oftmals an mehreren Erkrankungen meist chronischer Art gleichzeitig. Am häufigsten finden sich verschiedene Arten von Herzerkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Arrhythmien, valvuläre Herzkrankheit), aber auch Arteriosklerose, Arthritis, Diabetes, Hypertonie, Osteoporose und gastrointestinale Probleme. Alte Menschen stehen deshalb oft unter einer Behandlung mit kardiovaskulär wirksamen Medikamenten, mit Analgetika und entzündungshemmende Substanzen, mit psychotropen Substanzen wie Antidepressiva, Neuroleptika und mit Substanzen, die die gastrointestinale Funktion beeinflussen. Die in der Zahnarztpraxis eingesetzten Medikamente können sowohl mit den Grunderkrankungen, als auch mit der bestehenden Komedikation interagieren (Tabelle 2). Da ein Grossteil der Medikamente über verschiedene Isoenzyme des Cytochrom-P450 (CYP) – Enzymsystems metabolisiert werden (=Substrate), kann die Hemmung einzelner Isoenzyme durch zusätzlich verabreichte CYP-hemmende Medikamente zu einer Wirkungsverstärkung der bestehenden Medikation führen (Tabelle 3).

Sedativa

Benzodiazepine sollten beim alten Menschen insbesondere bei Patienten mit vorbestehender dementiellen Erkrankung, oder mit gleichzeitig eingenommenen ZNS-wirksamen Substanzen wie Neuroleptika oder Antidepressiva mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden, da das Risiko für Verwirrtheit, ZNS-Depression und Stürzen erhöht ist. Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung gilt es das zusätzliche Risiko einer Benzodiazepin- oder Opiat- induzierten Atemdepression zu beachten. Der Vorzug ist den Benzodiazepinen mit einer kurzen Halbwertszeit zu geben und denjenigen, die nicht Cytochrom –P450 abhängig, sondern vorwiegend über die Glucuronidierung verstoffwechselt werden. Dazu gehören das Lorazepam, Oxazepam und das Temazepam. Es sollte mit der niedrigst möglichen Dosis begonnen werden. Benzodiazepine mit langer Halbwertszeit wie Diazepam sollten gemieden werden.

Analgetika

Grundsätzlich sollte auch bei den Analgetika die niedrigste mögliche Dosierung verabreicht werden. Das Analgetikum der Wahl mit der niedrigsten Rate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist Paracetamol. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Opiate haben ein hohes Risiko für unerwünschte Wirkungen beim alten Menschen, weshalb die Indikation besonders vorsichtig gestellt und dabei auf Grunderkrankung und Komedikation geachtet werden muss (vgl Tabelle 2).

Lokalanästhetika

Wegen der reduzierten neuronalen Versorgung und der verminderten lokalen Clearance genügt beim älteren Patienten meist eine geringere Dosis des Lokalanästhetikums um den gewünschten Effekt zu erzielen. Bei den hepatisch metabolisierten Lokalanästhetika vom Amidtyp wie Lidocain, Bupivacain oder Mepivacain ist von einem verminderten Metabolismus beim betagten Menschen aber auch bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz oder gleichzeitiger Einnahme von Cytochrom-P450-hemmenden Medikamenten [4] (Tabelle 3) auszugehen. Eine systemische Toxizität durch Akkumulation ist allerdings erst bei Mehrfachdosierung zu erwarten, weshalb die maximale Dosis nicht überschritten werden sollte. Eine vorsichtige Verabreichung empfiehlt sich insbesondere bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung, einer kardialen Reizleitungsstörung und bei schwerer Leberfunktionsstörung (Tabelle 2).

Antiinfektiva

Obwohl Antibiotika generell gut verträglich sind, kann selten ZNS-Toxizität durch Überdosierung von Pencillinen und Cephalosporinen auftreten, weshalb die Dosis an die Nierenfunktion angepasst werden sollte. Wegen der theoretischen Gefahr einer QTc-Zeit –Verlängerung, empfiehlt es sich Chinolone (Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin etc.) und Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin) bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung und/oder anderen QTc-Zeit verlängernden Medikamenten unter EKG-Kontrolle zu verabreichen (Tabelle 2). Makrolide wie auch Azol-Antimykotika (Itraconazol, Ketoconazol) sind potente Hemmer des Isoenzymes Cytochrome 3A4 und können die Wirkung von Medikamenten, die über CYP3A4 metabolisiert werden verstärken (Tabelle 3).

Literatur:

1. Gurwitz, J.H., et al., *Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting*. JAMA, 2003. **289**(9): p. 1107-16.
2. Tomaselli, C.E., *Pharmacotherapy in the geriatric population*. Spec Care Dentist, 1992. **12**(3): p. 107-11.
3. Fick, D.M., et al., *Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts*. Arch Intern Med, 2003. **163**(22): p. 2716-24.
4. Hersh, E.V. and P.A. Moore, *Adverse drug interactions in dentistry*. Periodontol 2000, 2008. **46**: p. 109-42.

Tabelle 1 Physiologische Veränderungen im Alter und Einfluss auf die Pharmakokinetik

Veränderung		Effekt auf Pharmakokinetik	Beispiele
Magensäuresekretion	↓	Verminderte Resorption von Säureabhängigen Substanzen	Itraconazol
Körperfettanteil	↑	Erhöhtes Verteilungsvolumen und verlängerte Halbwertszeit von lipophilen Substanzen	Diazepam,
Körperwasseranteil	↓	Erhöhte Konzentration von hydrophilen Substanzen	Acetylsalicylsäure, Lithium
Plasma-Albumingehalt	↓	Erhöhte freie Konzentrationen und verstärkte Wirkung von stark proteinegebundenen Substanzen	NSAR, Valproat, Carbamazepin
Leberdurchblutung	↓	Verminderter Metabolismus von vorwiegend hepatisch metabolisierten Medikamenten	Lidocain, Nifedipin, Pethidin
Nierendurchblutung, glomeruläre Filtrationsrate	↓	Verminderte Ausscheidung von vorwiegend renal eliminierten Medikamenten und Metaboliten	Pethidin, Norpethidin (aktiver Metabolit), Morphin-6-Glucuronid (aktiver Metabolit)

Tabelle 2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen mit Komedikation und Grunderkrankung von in der zahnärztlichen Praxis verabreichten Medikamenten

Medikament	Unerwünschte Wirkung (UAW)	Grunderkrankungen als Risikofaktor für UAW	Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die UAW verstärken	Management
Benzodiazepine	Atemdepression	chronisch obstruktive Lungenerkrankung	Neuroleptika, Opioide	Oxazepam, Lorazepam sind vorzuziehen, niedrigste Dosierung, Antihistaminika der neuen Generation wählen
	Verwirrtheit, Delir	Dementielle Entwicklung	Anticholinerg wirksame Substanzen: Neuroleptika, Lithium, Anticholinergika, Erstgeneration Antihistaminika	
	ZNS-Depression		Neuroleptika, Opioide, Erstgeneration Antihistaminika	
NSAR	Erhöhte Blutungsneigung, G-I-Blutung		Steroide, Coumarine	NSAR bei Risikofaktoren meiden, Schutz durch Protonenpumpeninhibitor, NSAR mit kurzer Halbwertszeit
	Wasserretention	Hypertonie, Herzinsuffizienz		
	Abnahme der Nierenfunktion	Niereninsuffizienz	ACE-Hemmer, Diuretika	Kontrolle der Nierenfunktion bei Langzeitbehandlung
	Hypoglykämie		Sulfonylharnstoffe	Blutzuckermonitoring
Opiate	Atemdepression, ZNS-Depression	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz	Neuroleptika, Benzodiazepine	Mit halber Dosis beginnen, langsames eintitrieren Retardpräparate, Pflaster vorziehen um hohe Spitzenspiegel zu vermeiden
Pethidin	ZNS-Erregbarkeit, Serotonin-Syndrom, Krämpfe	Niereninsuffizienz	Monoaminoxidase-Inhibitoren	Pethidin aufgrund der Neurotoxizität meiden
Codein, Tramadol	Verminderte analgetische Wirksamkeit, erhöhte Toxizität (ZNS-Depression, Krämpfe)		CYP3A4-Hemmer, CYP2D6-Hemmer (vgl. Tabelle 3)	
Lokalanästhetika	Herzrhythmusstörungen (Bradykardie, AV-Block)	Herzkrankung, Reizleitungsstörungen, Leberinsuffizienz (Amid-LA)	Antiarrhythmika Klasse I und III QTc-Zeit verlängernde Medikamente (www.torsades.org), Opiate, Neuroleptika	Niedrigste Dosis, Mehrfachdosierungen und intravasale Injektionen meiden
	ZNS-Depression, Krampfanfälle, Hypotonie			
Prilocain, Benzocain	Methämoglobinämie		Sulfonamide, Dapson, Nitrate	
Adrenalin-haltige LA	Hypertonie, kardialer Ischämie	Hypertonie, Koronare Herzkrankheit	Ergotamin-derivate, trizyklischen Antidepressiva	Kombination meiden
Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin)	Hemmung des CYP3A4-abhängigen Metabolismus von Arzneimitteln (Vgl. Tabelle 3)		Benzodiazepine (Alprazolam, Triazolam, Diazepam)	
	QTc-Zeit-Verlängerung	Risikofaktoren für Torsades de pointes: Herzkrankung, Elektrolytstörungen	QTc-Zeit verlängernde Medikamente (www.torsades.org),	EKG Kontrolle
Chinolone (Ciprofloxacin, Norfloxacin)	Hemmung des CYP3A4- und 1A2-abhängigen Metabolismus von Arzneimitteln (vgl. Tabelle 3)		Tizanidin, Clozapin	Dosisanpassung und /oder Achten auf Toxizitätszeichen der CYP-Substrate
	QTc-Zeit-Verlängerung	Risikofaktoren für Torsades de pointes: Herzkrankung, Elektrolytstörungen	QTc-Zeit verlängernde Medikamente (www.torsades.org),	EKG Kontrolle
Penicilline, Cephalosporine	ZNS-Toxizität, Krämpfe	schwere Niereninsuffizienz		Dosisanpassung nach geschätzter Kreatinin-Clearance (vgl. Bild 1)

Tabelle 3 Substrate und Hemmer von Cytochrom P450 Enzymen

Cytochrom 3A4		Cytochrom 2C9		Cytochrom 2D6		Cytochrom 1A2	
Substrate	Hemmer	Substrate	Hemmer	Substrat	Hemmer	Substrat	Hemmer
Amidtyp- Lokalanästhetika Fentanyl Buprenorphin Alprazolam Triazolam Midazolam Clonazepam Calciumantagonisten Immunsuppressiva Coumarine Quetiapin	Clarithromycin Erythromycin Itraconazol Ketoconazole (Fluconazol) Proteaseinhibitoren	Coumarine Sulfonylharnstoffe NSAR	Fluconazole Sulfamethoxazole NSAR	Codein Tramadol Neuroleptika Trizyklika	Terbinafin Paroxetin Duloxetin Bupropion	Tizanidin Clozapin	Ciprofloxacin Norfloxacin

Fazit für die Praxis

- Sorgfältige Medikamentenanamnese (ev Hausarzt anfragen!)
- An Wechselwirkungen mit bestehender Medikation bzw. mit Krankheiten des Patienten denken.
→Produkteinformation konsultieren
- Mit tiefster Dosis beginnen: „start slow – go slow“
- Kürzeste Halbwertszeit wählen
- Dosisanpassung bei hepatisch metabolisierte Medikamente:
→50% der üblichen Erwachsenen Dosierung
- Zur Beurteilung Nierenfunktion immer Kreatinin-Clearance berechnen
- Dosisanpassung von vorwiegend renal eliminierten Medikamenten